

уменьшить с помощью селективных  $\beta$ -адреноблокаторов – например, бисопролола (Бисогамма®), антагонистов кальция, препаратов магния. Для коррекции невропатического отека применяют симпатомиметики, средства, улучшающие венозный и лимфатический отток, массаж.

При замедленном опорожнении желудка назначают метоклопрамид, домперидон, малые дозы эритромицина. При диарее используют антибактериальные препараты широкого спектра действия (например, доксициклин, амоксициллин, ципрофлоксацин или метронидазол). Антидиарейные препараты (такие, как лоперамид, кодеина фосфат, клонидин) следует использовать с осторожностью, так как они могут усугублять замедление моторики кишечника, которое часто является первопричиной диареи. Поэтому при лечении диареи независимо от того, сопровождается она запором или нет, полезно назначение прокинетики (например, метоклопрамида или домперидона). Кроме того, при упорной диарее иногда применяют аналог соматостатина октреотид.

При затрудненном мочеиспускании необходимы регуляторные попытки опорожнения мочевого пузыря (каждые 3–4 ч), которые могут стать более эффективными при приеме холиномиметиков и  $\alpha_1$ -адреноблокаторов. Следует учитывать, что последние способны резко усилить ортостатическую гипотензию. Если, несмотря на эти меры, объем остаточной мочи превысил критический уровень (100 мл), показана периодическая катетеризация (не менее 2 раз в день). Иногда эффективны интравезикальная электростимуляция и магнитостимуляция мочевого пузыря, вибростимуляция мышц тазового дна. Для предупреждения мочевой инфекции необходимо поддерживать низкий объем остаточной мочи, увеличить потребление жидкости до 2–2,5 л/сут (у пожилых – до 1,5 л/сут), принимать средства, подкисляющие мочу (например, аскорбиновую кислоту, 1 г 3 раза в сут, или клюквенный сок).

При эректильной дисфункции следует исключить другие возможные причины: побочное действие лекарственных средств, нарушение кровообращения, психогенные нарушения. При снижении эрекции следует по возможности отменить лекарственные препараты, снижающие потенцию (например,  $\beta$ -блокаторы или антидепрессанты, особенно селективные ингибиторы обратного захвата серотонина). Эректильную дисфункцию можно скорректировать с помощью ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафила, тадалафила или варденафила), интракавернозных инъекций папаверина или интрауретрального введения альпростадиаола.

*Список литературы см. на сайте [www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)*

#### DIABETIC AUTONOMIC NEUROPATHY

Professor O. Levin, MD; F. Ilyasova

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Diabetic autonomic polyneuropathy (APN) is one of the most common neurological complications of diabetes mellitus (DM). The development of APN reflects the severe course of DM and serves as a poor prognostic sign associated with about 5-fold increase in mortality. The timely detection and adequate correction of the manifestations of APN may substantially improve quality of life. The possibilities of pathogenetic therapy for APN, which are associated with the use of benfotiamine and  $\alpha$ -lipoic acid, and those of symptomatic therapy for its individual manifestations are considered.

**Key words:** diabetes mellitus, autonomic polyneuropathy, benfotiamine, Milgamma compositum.

## ПАТОМОРФОЗ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА (ГАСТРОДУОДЕНИТА) У ДЕТЕЙ В ТЕЧЕНИЕ 6 ЛЕТ ПОСЛЕ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ

**И. Сичинава**, кандидат медицинских наук,  
**И. Горелов**, доктор медицинских наук,  
**А. Шершевская**, кандидат медицинских наук,  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
**E-mail:** sichinava@mail.ru

*Получены данные о патоморфозе хронических гастродуоденитов в детском возрасте. Исходя из этих сведений, показана необходимость дальнейшего совершенствования всей системы диспансерно-динамического наблюдения детей.*

**Ключевые слова:** гастродуоденит, *Helicobacter pylori*, патоморфоз.

Последние десятилетия характеризуются стремительным ростом распространенности среди детей гастроэнтерологической патологии, несмотря на существенные достижения педиатрии в этой области [2, 3]. Болезни органов пищеварения занимают 2-е место в структуре детской заболеваемости, при этом до 70–90% всей гастроэнтерологической патологии приходится на хронические гастриты и гастродуодениты, выявляющиеся у каждого 3-го ребенка. Хронические заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки часто начинаются в дошкольном и школьном возрасте. Рецидивирующее течение болезни приводит к выраженным анатомо-гистологическим изменениям и в дальнейшем – к потере трудоспособности и инвалидизации [5]. Тревожный факт – изменение на современном этапе морфогенеза и характера патологического процесса в гастродуоденальной зоне, проявляющееся отсутствием типичной клинической картины, нередко – стертым, малосимптомным течением заболевания, увеличением частоты выявления деструктивных поражений слизистой оболочки (СО), в том числе и язвенных [9].

Многогранность патогенетических механизмов повреждения желудочно-кишечного тракта, высокий риск хронизации и утяжеления заболевания диктуют необходимость комплексного исследования проблемы. В доступной литературе практически отсутствуют сведения о патоморфозе заболевания по данным длительного проспективного наблюдения за детьми с заболеваниями гастродуоденальной зоны, получавших курсы эрадикационной терапии, о длительной динамике состояния СО желудка и двенадцатиперстной кишки при разных формах заболевания – неэрозивном и эрозивном гастродуодените (НЭГ и ЭГ).

Целью работы было изучение патоморфоза после эрадикационной терапии СО желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с разными формами хронического гастродуоденита.

В течение нескольких лет (до 6) после эрадикационной терапии сравнивали состояние СО желудка у детей с ЭГ и НЭГ. Исследование проводили на базе Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (руководитель – профессор Н. Геппе). Для изучения состояния верхних отделов пищеварительного тракта 114 больным была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с прицельной биопсией СО желудка и двенадцатиперстной кишки.

При морфометрическом исследовании собственной пластинки определяли количество клеток в 1 мм<sup>2</sup> инфильтрата; среди клеток инфильтрата подсчитывали количество лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов, фибробластов, эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов в расчете на 1 мм<sup>2</sup> собственной пластинки. Прямым иммунофлюоресцентным методом определяли количество клеток, продуцирующих IgA, IgM, IgG, IgE, с использованием антисывороток, меченных ФИТЦ (МНИЭМ им. Г.Н. Габричевского); при этом подсчитывали количество клеток, дающих специфическое свечение по E. Savilathi (1972).

Полученные данные обрабатывали на персональном компьютере в программе Statistica (Statsoft, Inc) с применением параметрических критериев.

На момент включения в исследование у всех пациентов имел место хронический антральный гастрит в стадии обострения. Кроме того, у значительного числа детей отмечено поражение двенадцатиперстной кишки, в частности хронический бульбит в стадии выраженного и умеренного обострения. Исследование показало, что гистологические признаки воспалительных изменений желудка и двенадцатиперстной кишки, которые выявляли до лечения, сохранялись и спустя несколько лет, причем их выраженность в ряде случаев возрастала. Как видно из таблицы, признаки антрального гастрита до лечения обнаружены у всех детей с НЭГ и ЭГ. Через 1–2 года частота выявления таких изменений СО желудка снизилась незначительно: при НЭГ и ЭГ – соответственно до 84,2 и 87,5%.

Через 3–6 лет признаки воспаления сохранялись у большинства (82,6%) детей с НЭГ, при этом более чем у половины (52,2%) выявлено выраженное обострение процесса. У детей с ЭГ в этот срок выраженное обострение отмечено лишь в 10,0% случаев, однако в 55,0% наблюдений определяли признаки умеренного обострения антрального гастрита.

У некоторых больных в разные сроки наблюдения обнаруживали признаки ремиссии; однако доля таких больных в группе НЭГ составила спустя 1–2 года и 3–6 лет 15,8 и 17,4% соответственно. Отметим, что в группе с ЭГ этот показатель в последний срок наблюдения достиг 35,0%.

Признаки обострения дуоденита до начала лечения наблюдали у всех детей с обеими формами хронического гастродуоденита; спустя 1–2 года в группе ЭГ частота выявления обострения несколько снизилась – до 87,5%; в группе НЭГ данный показатель тоже снизился, составив 89,5% (см. таблицу). В последующий срок (через 3–6 лет) признаки обострения дуоденита вновь выявлялись у всех обследованных.

Отметим, что признаки поверхностного дуоденита до начала лечения обнаруживались только у 13,3% детей с НЭГ, у остальных 86,7% определялись проявления диффузного поражения слизистой. При ЭГ поверхностный дуоденит отмечался только в 5,6% случаев, тогда как признаки диффузного дуоденита обнаруживались у 94,4% детей. В этот срок исследования ни у кого не наблюдалось признаков ремиссии.

Через 1–2 года после лечения в группе НЭГ отмечен сдвиг в сторону увеличения числа детей с признаками поверхностного дуоденита (до 34,2%), а у 10,5% установлена ремиссия. Существенно уменьшилась доля детей с признаками диффузного дуоденита – до 55,3%.

В группе ЭГ также несколько снизилась частота выявления диффузного дуоденита – до 72,5%, признаки поверхностного поражения слизистой определяли у 15,0% обследованных, ремиссию – у 12,5%. Через 3–6 лет ремиссии не

**Гистологическая характеристика СО антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки в постэрадикационном периоде у детей с НЭГ и ЭГ**

Характеристика	НЭГ			ЭГ		
	до лечения (n=60)	через 1–2 года (n=38)	через 3–6 лет (n=23)	до лечения (n=54)	через 1–2 года (n=40)	через 3–6 лет (n=20)
Признаки обострения антрального гастрита:						
всего	60 (100)	32 (84,2)	19 (82,6)	54 (100)	35 (87,5)	13 (65)
выраженного	37 (61,7)	22 (57,9)	12 (52,2)	42 (77,8)	17 (42,5)	2 (10,0)
умеренного	23 (38,3)	10 (26,3)	7 (30,4)	12 (22,2)	18 (45,0)	11 (55,0)
Ремиссия	–	6 (15,8)	4 (17,4)	–	5 (12,5)	7 (35,0)
Признаки дуоденита:						
всего	60 (100)	34 (89,5)	23 (100)	54 (100)	35 (87,5)	20 (100)
поверхностного	8 (13,3)	13 (34,2)	10 (43,5)	3 (5,6)	6 (15,0)	7 (35,0)
диффузного	52 (86,7)	21 (55,3)	13 (56,5)	51 (94,4)	29 (72,5)	13 (65,0)
Ремиссия	–	4 (10,5)	–	–	5 (12,5)	–
Признаки субатрофии СО	4 (6,7)	–	–	3 (5,6)	–	–
Признаки желудочной метаплазии	–	–	3 (13,0)	9 (16,7)	2 (5,0)	–

*Примечание. В скобках указан процент.*

отмечено ни у одного ребенка. Количество детей с поверхностным и диффузным дуоденитом в группе НЭГ составило 43,5 и 56,5%, а в группе ЭГ – соответственно 35 и 65%.

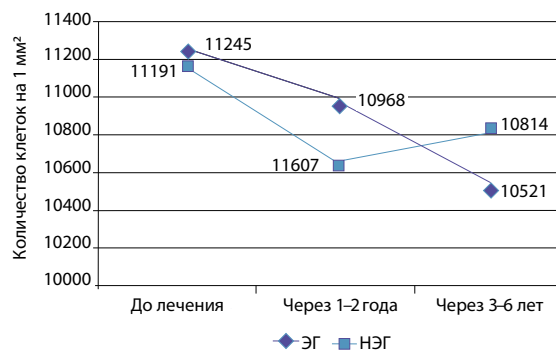
Признаки субатрофии СО двенадцатиперстной кишки до лечения в группах ЭГ и НЭГ выявлены соответственно у 5,6% и 46,7% детей. В то же время у 3 (13,0%) больных из группы НЭГ спустя 3–6 лет после лечения были обнаружены признаки желудочной метаплазии. В группе ЭГ эти признаки выявлены в 9 (16,7%) случаях до лечения и в 2 (5,0%) – через 1–2 года.

Иммуногистохимическое исследование подтвердило наличие признаков воспалительных изменений в СО антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки спустя достаточно длительный срок после эрадикационной терапии. Так, при НЭГ до лечения клеточная плотность инфильтрата в СО антрального отдела желудка составила  $11191 \pm 125$  клеток на  $1 \text{ мм}^2$  (рис. 1), через 1–2 года после лечения –  $10607 \pm 119$  клеток на  $1 \text{ мм}^2$ , а через 3–6 лет –  $10814 \pm 152$  клеток на  $1 \text{ мм}^2$ . Аналогичная тенденция выявлена и у детей с ЭГ: клеточная плотность инфильтрата в СО антрального отдела желудка спустя 1–2 и 3–6 лет уменьшилась незначительно по сравнению с исходной.

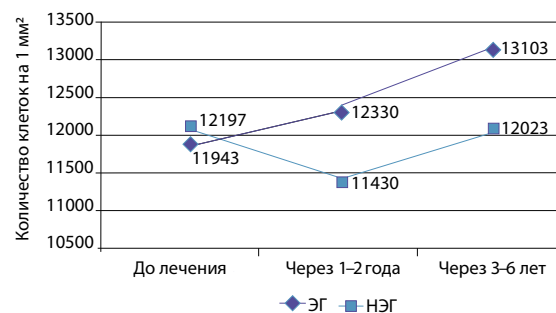
Отметим, что клеточная плотность инфильтрата в СО двенадцатиперстной кишки, составлявшая до лечения у детей с ЭГ и НЭГ соответственно 11 943 и 12 197 клеток на  $1 \text{ мм}^2$ , уменьшилась через 1–2 года после курса эрадикационной терапии только у больных с НЭГ (рис. 2). В этот срок у них данный показатель составил 11 430 клеток на  $1 \text{ мм}^2$ , что, однако, достоверно не отличалось от такового у детей с ЭГ – до 12 330 клеток на  $1 \text{ мм}^2$ . Через 3–6 лет после лечения плотность инфильтрата у детей этих групп возросла еще больше, составив при ЭГ и НЭГ соответственно 13 103 и 12 023 клеток на  $1 \text{ мм}^2$ . Увеличение клеточной плотности в межкрипталльных инфильтратах в СО двенадцатиперстной кишки сопровождалось в этот срок (через 3–6 лет после эрадикационной терапии) возрастанием количества клеток большинства популяций – увеличилось количество лимфоцитов, плазмоцитов, макрофагов, нейтрофилов. Обращала на себя внимание тенденция к существенному возрастанию количества эозинофилов. На наш взгляд, подобные сдвиги свидетельствуют о выраженной аллергизации организма, что подтвердилось при изучении динамики количества Ig-продуцирующих клеток.

Как видно из рис. 3, количество клеток, продуцирующих IgA в СО антрального отдела желудка у детей с НЭГ, до начала лечения составляло  $969 \pm 39$  на  $1 \text{ мм}^2$ , а спустя 1–2 года после эрадикации –  $739 \pm 20$  клеток на  $1 \text{ мм}^2$ . Однако через 3–6 лет количество этих клеток повысилось до  $932 \pm 59$  на  $1 \text{ мм}^2$ . Наряду с этим при обследовании детей была выявлена тенденция к выраженному снижению содержания клеток-продуцентов IgA при ЭГ: если до начала лечения данный показатель составил  $997 \pm 19$  клеток на  $1 \text{ мм}^2$ , то впоследствии, спустя 1–2 года и 3–6 лет, он снизился до уровня соответственно  $682 \pm 21$  и  $582 \pm 52$  клеток на  $1 \text{ мм}^2$ .

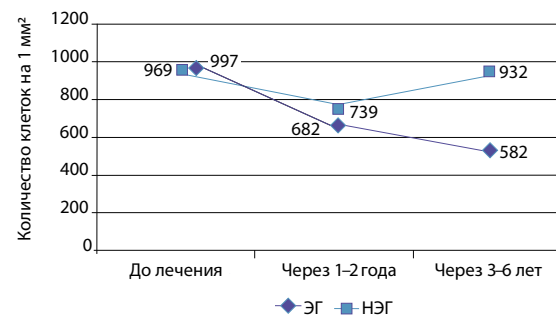
При изучении динамики содержания Ig-продуцентов в СО двенадцатиперстной кишки обнаружилось, что у детей с НЭГ количество клеток, продуцирующих IgE, до лечения составляло  $262 \pm 29$  на  $1 \text{ мм}^2$ , спустя 1–2 года оно существенно ( $p < 0,05$ ) возросло – примерно в 1,5 раза: до  $385 \pm 28$  клеток на  $1 \text{ мм}^2$  (рис. 4), а через 3–6 лет – до  $421 \pm 73$



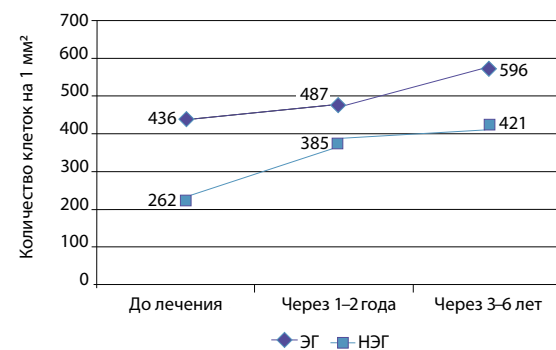
**Рис. 1.** Клеточная плотность инфильтрата СО антрального отдела желудка; клеточная плотность в расчете на  $1 \text{ мм}^2$  собственной пластинки неизменной СО антрального отдела желудка –  $6460 \pm 382$



**Рис. 2.** Клеточная плотность инфильтрата СО двенадцатиперстной кишки; клеточная плотность на  $1 \text{ мм}^2$  стромы межкрипталльно неизменной СО двенадцатиперстной кишки –  $7896 \pm 616$



**Рис. 3.** Количество клеток-продуцентов IgA в СО антрального отдела желудка; количество клеток-продуцентов IgA в неизменной СО антрального отдела желудка –  $216 \pm 47$  на  $1 \text{ мм}^2$



**Рис. 4.** Количество клеток-продуцентов IgE в СО двенадцатиперстной кишки; количество клеток-продуцентов IgE в неизменной СО двенадцатиперстной кишки –  $48 \pm 14$  на  $1 \text{ мм}^2$

на 1 мм<sup>2</sup>. Еще большим данный показатель в группе детей с ЭГ. Так, если до лечения он составлял 436±64 клеток на 1 мм<sup>2</sup>, то спустя 1–2 года возрос до 487±33 клеток на 1 мм<sup>2</sup>, а через 3–6 лет после курса эрадикационной терапии — до 596±109 на 1 мм<sup>2</sup>.

Результаты нашего исследования подтверждают данные литературы об омоложении и утяжелении хронического гастрита у детей. Общеизвестно, что инфицирование *Helicobacter pylori* (Hр) предрасполагает к хроническому воспалительному процессу преимущественно в антральном отделе желудка, а это с возрастом способствует развитию мультифокального атрофического гастрита. В последние годы у детей увеличивается частота тяжелых форм гастритов, сопровождающихся поражением обоих отделов СО желудка, развитием субатрофических и атрофических перестроек, а также кишечной метаплазии [11].

Полученные данные согласуются с результатами ряда исследований, в которых показано, что эндоскопически при хроническом Hр-гастрите у детей в патологический процесс вовлечен антральный отдел желудка, а примерно у 60% больных изменения, характерные для гастрита, обнаруживаются в теле и фундальном отделе желудка [7, 8]. При этом всегда наблюдается гастрит и в антральном отделе желудка, т.е. фактически наличие пангастрит.

Первые клинические симптомы хронического неэрозивного Hр-ассоциированного гастрита, как правило, появляются в младшем школьном возрасте. Наиболее характерны средней интенсивности боли в животе, возникающие как натощак, так и после еды. Из диспепсических жалоб чаще отмечаются отрыжка, тошнота и нарушения стула. Очевидно, что с возрастом у детей усиливаются дисрегенераторные процессы, истощаются компенсаторные механизмы, что зависит не только от увеличения длительности воспаления СО желудка в присутствии инфекта, но и от генетических детерминант Hр, которые, по многочисленным данным литературы, во многом обуславливают динамику воспалительной и иммунной ответной реакции хозяина [1, 4].

В нашем исследовании ЭГДС у всех детей выявила сочетанные воспалительные изменения СО желудка и двенадцатиперстной кишки. Морфологическая картина у большинства больных соответствовала хроническому диффузному антральному гастриту в стадии обострения.

К особенностям патоморфоза заболевания следует отнести то, что при длительном инфицировании Hр функциональные и морфологические изменения в СО желудка и двенадцатиперстной кишки обусловлены как патогенными свойствами микроба, так и действием иммунных механизмов. Большинство исследователей предполагают, что иммунные механизмы являются ключевыми в формировании того или иного варианта гастроуденальной патологии, предопределяя характер тканевых изменений. Изменения со стороны гуморального и клеточного звеньев иммунитета могут способствовать переходу заболевания на неблагоприятные или осложненные варианты [6, 9, 10].

Согласно результатам нашего исследования, нарушения местного иммунного статуса СО проявляются воспалительными изменениями в желудке и двенадцатиперстной кишке преимущественно аллергического генеза с участием атопических IgE-зависимых механизмов, с преобладанием диффузных форм поражения гастроуденальной слизистой и Hр-инфицированием антрального отдела. Таким образом, к

особенностям патоморфоза заболевания в детском возрасте следует отнести значительное повышение содержания клеток, определяющих тканевый иммунный ответ, и увеличение количества IgE-плазмочитов.

Данные исследования свидетельствуют о том, что для дальнейшего совершенствования всей системы диспансерно-динамического наблюдения детей с хроническими гастроуденитами необходимо учитывать их патоморфоз. Поскольку на протяжении длительного срока клинико-морфологическая ремиссия Hр-ассоциированных заболеваний гастроуденальной зоны отсутствует, необходимо диспансерное наблюдение больных по индивидуальному плану с рекомендацией ежеквартального осмотра педиатром-гастроэнтерологом. Следует обратить внимание родителей на необходимость выполнения врачебных рекомендаций, информировав их о неблагоприятном прогнозе хронических заболеваний гастроуденальной локализации.

## Литература

1. Аминова А.И., Голованова Е.С. Клинико-лабораторные особенности хеликобактерной инфекции у детей // Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. – 2004; 1: 4–7.
2. Андерсен Л., Норгаард А., Беннедсен М. Клеточный иммунный ответ на инфекцию *H. pylori* // *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии: сб. науч. тр. / под ред. акад. РАМН В.Т. Ивашкина, проф. Ф. Мерго, Т.Л. Лапиной. – М., 1999. – С. 46–54.
3. Бейер Л.В., Дорофейчук В.Г., Толкачева Н.И. Факторы местного иммунитета гастроуденальной системы и кишечника у здоровых детей // Педиатрия. – 1993; 1: 4–7.
4. Домарадский И.В., Исаков В.А. *Helicobacter pylori* и его роль в патологии // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2000; 4: 113–117.
5. Звягин А.А., Блинова А.С., Почивалов А.В. Болезни органов пищеварения у детей: учебное пособие. – Воронеж: Научная книга, 2005. – 71 с.
6. Кононов А.В. Местный иммунный ответ на инфекцию *Helicobacter pylori* // *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. – М.: Триада-Х, 1999. – С. 29–45.
7. Лобанов Ю.Ф., Филин В.А., Новикова А.В. Местная иммунная реакция слизистой оболочки при пилорическом геликобактериозе // Педиатрия. – 1993; 1: 25–27.
8. Мазурин А.В., Филин В.И., Цвеква Л.Н. Современные представления о патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей // Педиатрия. – 1997; 1: 5–7.
9. Новикова В.П., Абдул Сатар Ш., Аксенов О.А. и др. Медленноперсистирующие инфекции и аутоиммунный гастрит у детей // Материалы XII Конгресса детских гастроэнтерологов России. Всероссийское совещание «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». – М., 2005. – С. 276–277.
10. Soares F., Rocha A., Rocha C. et al. Differences in peripheral blood lymphocyte phenotypes between *Helicobacter pylori*-positive children and adults with duodenal ulcer // Clin. Microbiol. Infect. – 2007; 13 (11): 1083–1088.
11. Veres G., Pehlivanoglu E. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics // *Helicobacter*. – 2007; 12 (1): 38–44.

### PATHOMORPHISM OF CHRONIC GASTRITIS (GASTROUDENITIS) IN CHILDREN WITHIN 6 YEARS AFTER ANTI-HELICOBACTER PYLORI TREATMENT

I. Sichinava, Candidate of Medical Sciences; I. Gorelov, MD; A. Shershevskaya, Candidate of Medical Sciences

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

There is evidence for the pathomorphism of chronic gastroduodenitis in childhood. Using this information, the authors show it necessary to further improve the whole system of dispensary follow-up of children.

**Key words:** gastroduodenitis, *Helicobacter pylori*, pathomorphism.